

201128105B

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性心臓伝導障害の病態診断と  
遺伝子基盤に関する研究

平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 蒔田直昌

(長崎大学)

平成 24(2012)年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性心臓伝導障害の病態診断と  
遺伝子基盤に関する研究

平成 22 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 蒔 田 直 昌

(長崎大学)

平成 24(2012)年 3 月

# 目 次

## I. 総合研究報告

進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病態生理学 教授

蒔田 直昌 . . . . . 1

資料：進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 11

III. 研究成果の刊行物・別刷り . . . . . 30

# I. 総合研究報告

## 進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究

研究代表者 蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病態生理学 教授

研究要旨 進行性心臓伝導障害(CCD)は、心臓刺激伝導系の進行性変性によってペースメーカー植え込みや突然死の原因となる稀な致死性遺伝性不整脈である。これまで、CCD全体の臨床像や分子病態に関する体系的な調査は行われていない。本研究の目的は、CCDの臨床病態と分子基盤を把握し、その危険因子の究明によって心臓突然死の克服を計ることである。CCDの診断基準を策定して症例を集積し、臨床像と予後の疫学調査と、遺伝子解析・機能解析を行った。国内75例(発端者52例、家族23例)のCCDは10歳、50歳、80歳代にピークを有する広い発症年齢分布を示した。一般にCCDは進行性で高齢者に多いと考えられるが、予後不良な小児例もあることが判明した。遺伝子解析では心筋Naチャンネル9例、ラミンA/C10例のほか、循環器疾患で初めてのギャップ結合(コネキシン40)変異1例を同定した。さらにCCDの新規原因遺伝子を解明するために、次世代シーケンサを用いて全エクソン解析を行い、現在、リストアップされた候補遺伝子の絞り込みを行っている。また、ラミンA/C変異キャリア患者からのiPS心筋細胞の作製にも成功し、現在機能解析を行っている。一方、心電図長期経過観察と疫学解析によって、CCDの発生頻度とリスクファクターを解析した。これらの研究から、CCDは必ずしも加齢・変性によって説明可能な単一の病態ではなく、心筋イオンチャンネルや核膜タンパクの遺伝子異常を原因とする刺激伝導系の異常を含めた複雑な病態であり、病態解明を目指したさらなる研究推進が必要である。

### 研究分担者

堀江 稔 滋賀医科大学医学部  
内科学講座(循環器・呼吸器) 教授  
清水 渉 国立循環器病研究センター  
心臓血管内科 部長  
住友 直方 日本大学医学部小児科学系 小児科  
学分野 准教授  
赤星 正純 放射線影響研究所  
臨床研究部長  
関 明子 東京女子医科大学医学部  
循環器内科 助教  
牧山 武 京都大学大学院医学研究科  
循環器内科学 助教  
渡部 裕 新潟大学医歯学総合病院  
第一内科 助教

健常人にも認められるため、明白な家族歴がなければ、単回の心電図だけでハイリスクグループを発症前に特定するのは極めて困難である。本研究の目的は、CCDの臨床病態を把握し、適切な診断指針を確立し、さらにその分子病態を解明することによって、心臓突然死の克服を目指すことである。

### B. 研究方法

#### 1. 心臓伝導障害の発症頻度の疫学調査

昨年度、本研究班で策定したCCDの診断基準をもとに、全国の医療機関・研究機関に対しCCDの症例登録とDNA採血を依頼し、臨床解析・遺伝子解析を行った。新潟県成人病予防協会の基本健診データを基にして、心臓伝導障害の発症率のおよびリスクファクターの疫学調査を行った。滋賀医大の約11万の外來心電図記録のうち、QRS時間が110ms未満から120ms以上に延長した143人予後調査を行った。CCD患者皮膚繊維芽細胞から山中らの方法でiPS樹立し患者特異的心筋細胞を作製し、解析した。

#### 2. 遺伝子解析

インフォームドコンセントの得られた以下の症例を対象に、末梢血ゲノムDNAを抽出し、遺伝

### A. 研究目的

進行性心臓伝導障害(CCD)は、進行性の房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈である。家族性心臓伝導障害(Progressive Familial Heart Block ;PFHB, Progressive Cardiac Conduction Defect ;PCCD)、Lenegre-Lev病という別称もある。CCDに特徴的な心電図のうち右脚ブロックは正常亜型として

子解析を行った。対象遺伝子は、Na チャネル遺伝子(*SCN5A*, *SCN1B*, *SCN4B*)、K チャネル遺伝子(*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *HCN4*)、コネキシン遺伝子(*GJA1*, *GJC1*, *GJA5*)、ラミンA/C 遺伝子(*LMNA*)、転写因子(*IRX3*, *TBX5*, *NKX2.5*)である。各遺伝子のエクソン周囲をPCRで増幅し、ダイレクトシーケンス法で遺伝子スクリーニングを行った。海外の150症例DNA解析も行った。PCCDの大家系1家系のExome解析を、研究協力者Schott(フランスINSERM)で行い、候補遺伝子の再シーケンス解析を長崎大学で行った。(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号)に準拠して実施した。遺伝子解析はそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得て行った。

### 3.機能解析

Na チャネル遺伝子変異はtsA201細胞を用いた全細胞パッチクランプ法、Cx40 遺伝子変異はN2A細胞を用いたダブル全細胞パッチクランプ法および単一チャネル記録で電気生理学的な解析を行った。また共焦点顕微鏡を用いて変異タンパクの細胞内発現パターンを解析した。

## C. 研究結果

### I CCDの診断基準策定

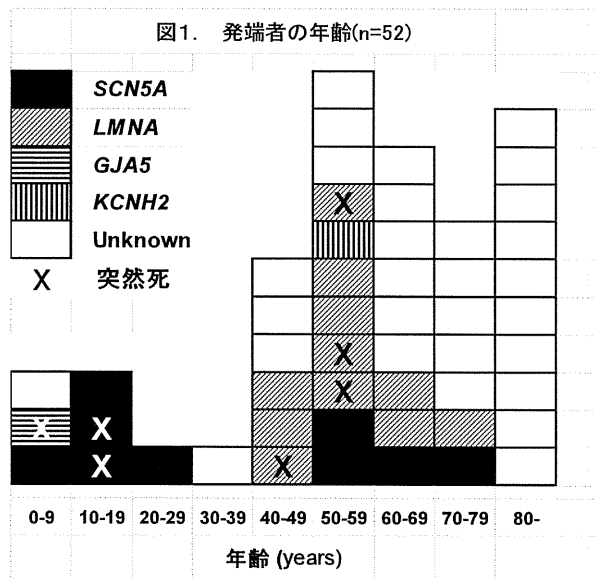
以下の3項目を診断基準とした。

- ① 2束ブロック、2型2度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックをもつ。
- ② 失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴
- ③ 基礎心疾患の合併がない。ただし、器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先立っている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しない。

## II. 登録CCD患者の臨床・基礎解析

### II-1. 本邦CCD登録75症例の臨床解析

平成24年4月現在、全国の病院・研究施設から53家系76症例のCCDを登録した。そのうち臨床像が追跡可能な75症例を平均 $11.6 \pm 10.0$ 年(SD) (0.3~33年)経過観察した。発端者は男性35人女性17人、平均年齢 $58.2 \pm 23.4$ 歳だった。一般にCCDは、年齢ともに伝導障害が進行する進行性(progressive)で、高齢に好発すると考えられているが、今回の調査から、CCDには80歳代のほかに、10歳と50歳にもピークをもつ比較的広い好発年齢分布を示すことが判明した(図1)。また、小児PCCD例は発端者3人が突然死(Xで表示)しており、明らかな予後の悪さ



を示している。CCDは、加齢を主たる原因とする変性疾患という均一な枠組みではとらえきれない複雑な病態だと思われる。

登録した発端者52症例のうち、心臓伝導障害の明白な時間的進行を示したものは32例(42.7%)だった。死亡は8例で、死因は7例が突然死または治療抵抗性の重症不整脈だった。その他は現在も内科治療やデバイス治療でコントロールされており、ペースメーカーやICDの植え込みは50例であった。非デバイス治療25例のうち3例(12%)が死亡している。

	発端者(人)	家族(人)	合計(%)
伝導障害の進行	26	6	42.7
遅発性心不全	18	3	28.0
突然死	6	1	9.3
ペースメーカー・ICD 植え込み	42	8	66.7
ペースメーカー・ICD 植え込みなし	10	15	33.3

### II-2.CCDの遺伝子解析・機能解析

本邦CCD発端者52症例の遺伝子解析を行った。21個の遺伝子変異が19例(36.5%)に同定された。

#### 1. Naチャネル・Kチャネル

*SCN5A*変異9こ(10症例) (うち*SCN5A*のヘテロ合併変異1こ1症例、*KCNH2*と*SCN5A*のヘテロ合併変異1こ2症例)。*KCNH2*変異1こ (うち*SCN5A*とのヘテロ合併変異1個2症例)。その他のNaチャネル・Kチャネル遺伝子に変異はなかった。

#### 2. ギャップ結合

コネキシン40遺伝子(*GJA5*) 変異Q58Lを1家系2症例に、同定した(図2A)。発端者と母は突然死している。キャリア2人と母は左脚ブロック+高度房室ブロックを示す。その他のギャップ結合(*GJA1*, *GJC1*)遺伝子異常は同定しなかった。Double

whole-cellパッチクランプで記録した変異Cx40のコンダクタンスは、正常の1/10に低下していた(図2B)。単一チャンネルコンダクタンスも有意に低下していた(図2C)。

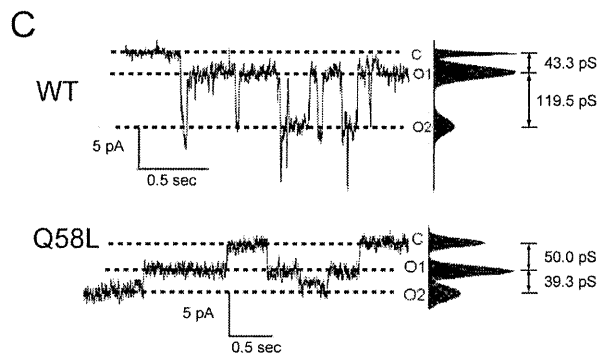
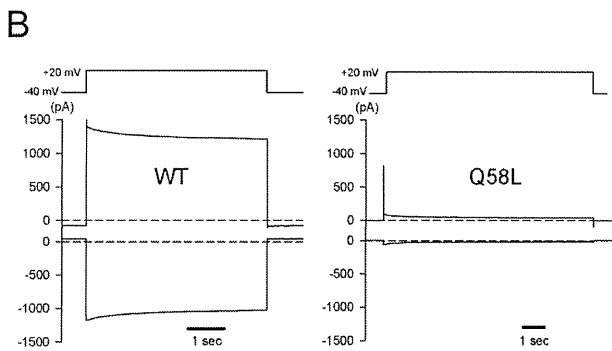
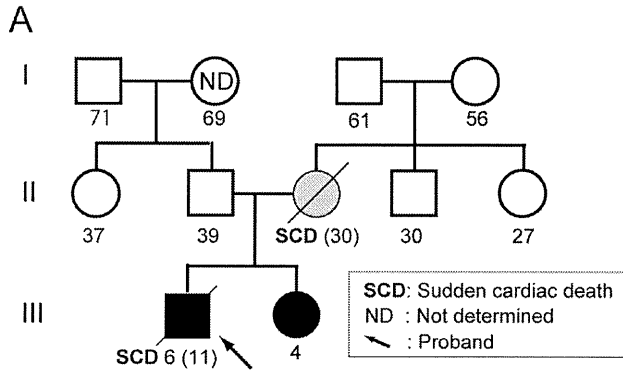


図2. *GJA5*変異家系と機能解析

### 3. ラミンA/C (*LMNA*)

核膜裏打ちタンパクであるラミンA/C変異10個を9例に同定した。ラミンA/C変異キャリアは拡張型心筋症(DCM)の原因遺伝子としても知られており、ラミンA/C変異を有するCCD患者の半数が、経過中にDCMを合併していた。

遺伝子変異による家族75人の予後の違いを検討した。*SCN5A*変異(8人)、*LMNA*変異(16人)、*GJA5*変異(3人)、*KCNH2*変異(2人)、不明(48人)で伝導障害の進行、遅発性心不全の発症、ペースメーカー・ICD植え込み、突然死は、いずれの群間にも有意差がなかった(カイ2乗検定)。さらに症例数を

増やして検討する必要がある。

### III. 疫学調査

#### III-1. 完全房室ブロックの発症頻度と危険因子、早期再分極との関連

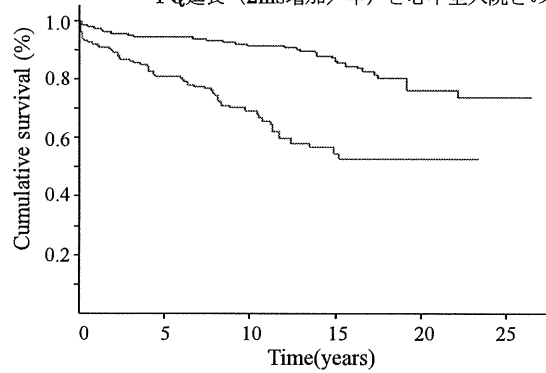
新潟県成人病予防協会の基本健診データによって、141,798人の住民を平均8.2±4.5年の経過観察で、3,880人(3%)が一度房室ブロックを、9,526人(7%)が右脚ブロックを、884人(1%)が左脚ブロックを、107人(0.08%)が完全房室ブロックを発症した。多変量解析において、一度房室ブロック、左脚ブロック、左室肥大、心房細動、非特異的なST-T変化は完全房室ブロック発症の危険因子であった。なお右脚ブロックは危険因子ではなかった。様々な程度の伝導障害が完全房室ブロック発症の危険因子であり、これは伝導障害が進行性であることを示した。

また50症例の早期再分極症候群における心電図所見から、早期再分極症候群は対照群に比べて心拍数が遅く、PQ間隔とQRS間隔が延長し、QT間隔が短縮していた。また29例でHis束心室伝導時間は平均48±9msであり、4例で55ms以上に延長していた。早期再分極症候群症例は対照群と比較して心臓の刺激伝導が緩徐であることが示された。

#### III-2. CCDの生命予後調査

滋賀医大病院で27年間に心電図を記録した114,334人のうち、2000年から2003年の間にQRS≥120msを示した464症例の予後調査を行った。464症例の大多数は基礎心疾患を有していた。PQ時間、QRS時間はベースラインより年間それぞれ8.4%、23.9%延長した。PQ・QRSの経時的延長は心不全入院率を増加させた(図2, 図3)。99例(69.2%)では右脚ブロックで、残りは左脚ブロックなどの非右脚ブロックパターンとなった。経過中44例が心不全入院した。QRS幅の経年増加が≥4

図4 PQ延長(2ms増加/年)と心不全入院との関係

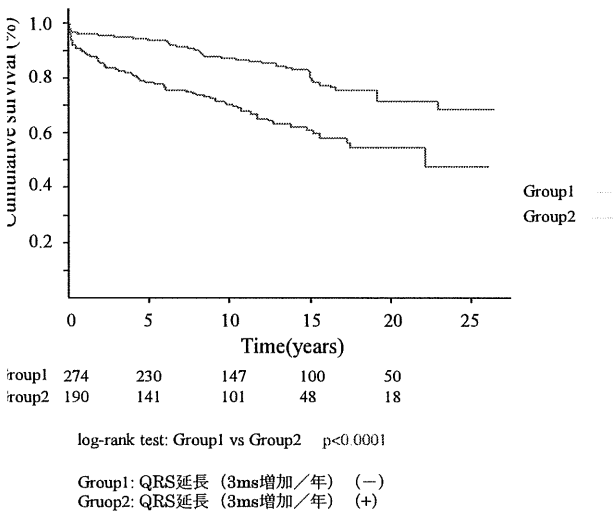


group1	249	217	155	106	50
group2	164	118	67	27	12

log-rank test: Group1 vs Group2 p<0.0001

Group1: PQ延長(2ms増加/年) (-)  
Group2: PQ延長(2ms増加/年) (+)

図3 QRS延長（3ms増加/年）と心不全入院との関係



ms/年の症例は、有意に入院リスクが高く、右脚ブロックよりも非右脚ブロックパターンでの心不全入院が多かった。

### III-3. 完全右脚ブロックの予後調査

放射線影響研究所（放影研）で、1967年から2010年にかけて心電図を記録した16,322名のうち、完全右脚ブロック（CRBBB）を示した976名の予後調査を行った。29例(3%)がペースメーカ植込みを受けた。そのうち10例(34.5%)が完全房室ブロック、12例(41.4%)は洞機能不全症候群だった。また、完全房室ブロックの70.0%、洞機能不全症候群の58.3%は、左軸または右軸偏位を合併していた。以上より、CRBBBは正常亜型とされることが多いが、約3%症例は伝導障害が進行し、最終的に完全房室ブロックや洞機能不全症候群に至るPCCDであると考えられる。

### IV. LMNA変異 iPS心筋細胞

LMNAフレームシフト変異を有するCCD患者から疾患特異的ヒトiPS細胞を作製し、分化心筋の解析を行った。患者由来分化心筋では、LMNA発現が約半分に低下しており、non-translated mRNA decayによるhaploinsufficiencyで発症していると推察された。3カ月までの電子顕微鏡を用いた観察では、明らかな構造的差異を認めていないが、さらなる解析にて疾患発症機序の解明や疾患モデルとしての可能性が期待される。

### V. エクソーム解析

突然死と伝導異常の濃厚な家族歴を持つCCDの大家系（図5）のうち、遺伝的な距離が比較的離れた3人（図5 白の中抜き）の罹患者のエクソーム解析を、フランスINSERMとの共同研究で行った。

解析の結果10個の候補遺伝子がリストアップされた。現在それぞれについて本邦・フランスのCCD家系120のゲノムで再シーケンスを行い、原因遺伝子としての妥当性を検証している。本手法によってCCDの新たな原因遺伝子が同定されれば、CCDの病態研究が大きく進展すると期待される。

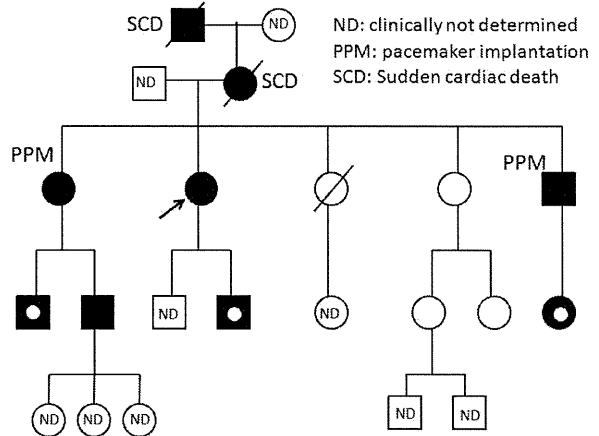


図5 エクソーム解析に用いた CCD 大家系

### D. 考察

本邦CCD 52症例において、主たる原因遺伝子は、Naチャンネル遺伝子SCN5AとラミンA/C遺伝子LMNAであることが判明した。ラミンA/C変異によって引き起こされるDCMとCCDには病態上のオーバーラップが示唆されるが、核の裏打ちタンパクがどのようにして伝導障害や心機能障害を表すかは不明であり、現在継続中のiPS心筋細胞の研究展開が期待される。また、CCD症例の6割以上は原因遺伝子が不明であり、エクソーム解析の今後の結果が期待される。

### E. 結論

国内の多施設共同研究と海外研究協力者の研究共同体制によって、CCDに関する疫学的・遺伝学的知見が得られた。これまでの研究手法に加えて、iPS技術や次世代シーケンサーなどの新たな手法を導入した研究を継続することによって、未解明の分子病態を解明し、適切な診断指針を確立と心臓突然死の克服をめざすことが望まれる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM,



- Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5:163-172, 2012
- 2) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato N, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N: Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:874-881, 2011
  - 3) Delmar M, Makita N. Cardiac Connexins, Mutations and Arrhythmias. *Curr Opin Cardiol*:236-241, 2012
  - 4) Makita N. Phenotypic overlap of lethal arrhythmias associated with cardiac sodium mutations. Individual-specific or mutation-specific? *Genes and Cardiovascular Function*:185-196, 2012
  - 5) Watanabe H, Makita N, Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y. Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block. *Int J Cardiol*, 155:462-464, 2012
  - 6) Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization". *Circ: Arrhythm Electrophys*, 5:e60-e61, 2012
  - 7) Shimada T, Ohkubo K, Watanabe I, Makita N. A novel 5' splice site mutation of *SCN5A* associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts. *Int J Cardiol*, 2012 (in press)
  - 8) 蒔田直昌：不整脈とイオンチャネル病。別冊・医学のあゆみ 5-12, 2011
  - 9) 蒔田直昌：遺伝性心臓伝導障害の分子基盤。循環器内科 70(5):460-467, 2011
  - 10) 蒔田直昌：致死性不整脈の基礎と臨床—特発性心室細動—。臨床と研究 88(6):127-129, 2011
  - 11) 不整脈とイオンチャネル病 蒔田直昌 ここまで進んだ不整脈研究の最新動向 医歯薬出版株式会社 (井上博編集) 5-12, 2011
  - 12) 蒔田直昌：特発性心室細動とJ波症候群の遺伝子診断。CIRCULATION Up-to-Date 7(2):20-25, 2012.
2. 学会発表
    - 1) 36 th Annual ISCE Conference, 2011年4月14日, San Jose USA Overview of cardiac ion channelopathies. Makita N.
    - 2) The 75<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 2011年8月4日, Yokohama Japan, Functional Basis of Type 3 Long QT Syndrome. Makita N.
    - 3) 4<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2011年9月20日, Fukuoka Japan Clinical Features and Genetic Basis of Progressive Cardiac Conduction Defect: Japanese PCCD Registry. Makita N, Makiyama T, Nogami A, Watanabe H, Seki A, Sumitomo N, Shimizu W, Horie M.
    - 4) 4<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2011年9月20日, Fukuoka Japan. Clinical and Genetic Features of Japanese Patient with Congenital Long QT Syndrome. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Makiyama T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W.
    - 5) The 1<sup>st</sup> HD Physiology International Symposium: Integrative Multi-level Systems Biology for In silico Cardiology and Pharmacokinetics, 2012年1月21日, Tokyo Japan. Molecular and Physiological Basis of Familial Progressive Heart Block Type-I. Makita N.
    - 6) American Heart Association Scientific Sessions 2010, Nov 2010, Chicago USA. Clinical Features of Congenital Long QT Syndrome in Pre-elementary-age Children. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Aihara N, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W.
    - 7) 26<sup>th</sup> Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrocardiology. 2011年9月20日, Fukuoka Japan. Clinical and Genetic Features of Japanese Patient with Congenital Long QT Syndrome. Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Makiyama T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W.
    - 8) 26<sup>th</sup> Annual Scientific Session of the Japanese Society of Electrocardiology. 2011年9月20日, Fukuoka Japan. Clinical features and Genetic Basis of Progressive Cardiac Conduction Defect: Japanese PCCD Registry. Makita N, Makiyama T, Nogami A, Watanabe H, Seki A, Sumitomo N, Shimizu W, Horie M.
    - 9) The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2012年3月16日,

Fukuoka Japan. Featured Research Session 03  
LQT Syndrome, Brugada Syndrome. Mutation  
Site-specific Differences in Arrhythmic Risk in  
the LQT3 Form of Congenital Long QT  
Syndrome. Aiba T, Makimoto H, Yamagata K,  
Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K,  
Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T,  
Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N,  
Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W.

- 10) The 76th Annual Scientific Meeting of the  
Japanese Circulation Society. 2012年3月16日,  
Fukuoka Japan. A Novel Mechanism of Brugada  
Syndrome: Mutation of Sarcolemmal  
Membrane-associated Protein (SLMAP) Gene  
Impaired hNav1.5 Function. Ishikawa T, Sato A,  
Arimura T, Sakurada H, Makita N, Kimura A.
- 11) The 76th Annual Scientific Meeting of the  
Japanese Circulation Society. 2012年3月17日,  
Fukuoka Japan. Morning Lecture 5. Genetic  
Diagnosis of Hereditary Lethal Arrhythmias.  
Makita N.
- 12) 第 62 回西日本生理学会 先天性洞不全症候  
群2家系に同定された心筋Naチャンネル異変の  
機能解析 阿部圭祐 岡村拓 峰沙織 蒔田  
直昌 2011年10月15日 佐賀
- 13) 第56回日本人類遺伝学会・第11回東アジア  
人類遺伝学会共同大会 ブルガタ症候群患者  
に見出されたSCN3B遺伝子V110I変異とその  
機能解析 石川泰輔 有村卓朗 蒔田直昌  
木村彰方 2011年11月10日 千葉
- 14) 平成23年度生理学研究所研究会 早期再分  
極を伴った特発性心室細動の遺伝子解析と機  
能解析 蒔田直昌 2011年11月30日 岡崎

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

研究協力者

フランスINSERM Jean-Jacques Schott, PhD

# 研究資料

## 1. 研究協力施設リスト

日本大学医学部 循環器内科

日本大学医学部 小児科

横浜労災病院

旭川医科大学 第一内科

千葉県循環器病センター 循環器科

相模原協同病院 循環器センター

## 2. 進行性心臓伝導障害 多施設登録用

# 進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙 (初回登録用)

(平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
「進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究」(22141101))

研究代表者: 蒔田 直昌

## 症例登録の基準 (①②を満たすもの)

- ① 二束ブロック、2 型 2 度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ
- ② 失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ
- 器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先だっている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しない。

施設名 ( ) 報告者氏名 ( ) 記入日 ( )

報告者連絡先 (電話: - - ) (FAX: - - )

(Email: )

家系登録番号 ( ) (例: ○○大-A3 など)

患者登録番号 ( ) (例: II-4 など)

発端者との関係  本人、 家族 ( )

生年月 (西暦 年 月 日) 性別 (男、女)

安静時心電図 コピーの提出をお願いします

登録時心電図 ( 有、 無) ( 歳)

登録前心電図 ( 有、 無) ( 歳)、伝導障害の経年変化 ( 有、 無)

臨床所見

失神 ( 有、 無) 初回失神時年齢 ( 才)

回数 ( 1 回、 2 回、 3 回以上 )

失神出現の状況 (  安静時、 運動時、 睡眠中、 不明、 その他 )

心停止・心室細動 ( 有、 無)

初回心停止、心室細動確認日時 (西暦 年 月 日 )

ペースメーカー植え込み ( 有、 無) 植込み日 (西暦 年 月 日 )

植込み型除細動器(ICD)植込み ( 有、 無) 植込み日 (西暦 年 月 日 )

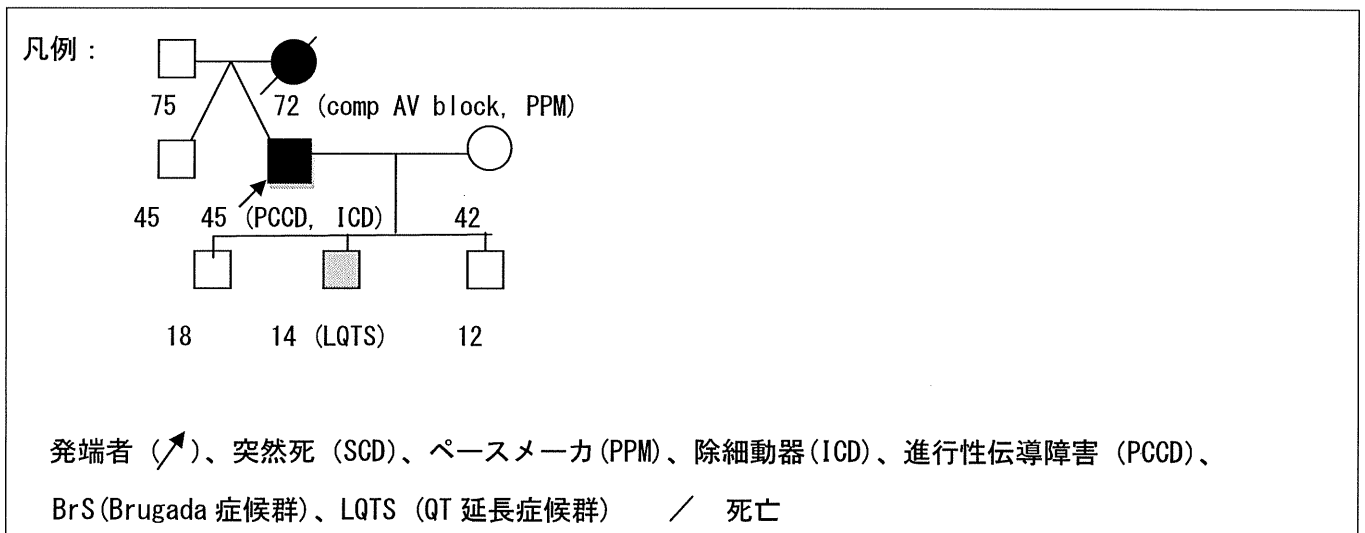
## 主病名・合併症

- 洞不全症候群 (  有、 無 )  
 房室ブロック (  I度、  Wenckebach  Mobitz II型,  高度,  III度 )  
 右脚ブロック (  完全、  不完全  無 )  
 左脚ブロック (  完全、  不完全  前枝ヘミブロック  後枝ヘミブロック  無 )  
 多枝ブロック (  有、 無 ) 心室内伝導障害 (  有、 無 )  
 心房細動 (  有、 無 ) 有りの場合 (  一過性、  慢性 )  
 QT 延長症候群 (  有、 無 )  
 Brugada 症候群 (  有、 無 ) Brugada 型心電図 (  有、 無 )  
 その他の不整脈 (  有、 無 ) 有の場合病名 ( )  
 心筋症 (  有、 無 )  HCM、 DCM、 ARVC、 RCM,  NCLV、 その他 ( )  
 高血圧 (  有、 無 ) 糖尿病 (  有、 無 )  
 その他の疾患 ( )

## 家族歴

- 進行性心臓伝導障害 (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 突然死 (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 失神 (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 ペースメーカー植え込み (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 ICD 植え込み (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 QT 延長症候群 (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 Brugada 症候群 (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 心筋症 (  有、 無 ) (発端者との関係: )  
 HCM、 DCM、 ARVC、 RCM,  NCLV、 その他 ( )  
 その他の不整脈 (  有、 無 )  
 病名: (発端者との関係: )  
 病名: (発端者との関係: )  
 病名: (発端者との関係: )  
 病名: (発端者との関係: )

家系図 (家族歴がある場合、凡例を利用して記入してください。枠が足りなければ拡大してお使いください)



## 検査所見 (施行したものにチェック・記入してください)

- 電気生理学的検査 検査日 ( 年 月 )
- 洞結節機能解析 (SACT ms, GSACT ms, SRT s, CSRT s)
  - His 束心電図 (AH ms, HV ms, BCL ms)
  - AF 誘発試験 判定 ( 陽性、 陰性、 境界 )
  - VT/VF 誘発試験 判定 ( 陽性、 陰性、 境界 )
  - その他の検査結果 ( )
- 加算平均心電図 検査日 ( 年 月 )
- Late potential (  陽性、  陰性、  境界 )  
fQRS ( ) ms、LAS40 ( ) ms、RMS40 ( )  $\mu$ V
- Brugada 症候群のための I 群薬負荷検査 検査日 ( 年 月 )
- 判定 ( Type I 陽性、 陰性 )
- 運動負荷検査 検査日 ( 年 月 )
- 虚血 ( 陽性、 陰性 )、伝導障害の増悪 ( 陽性、 陰性 )、  
頻脈性不整脈の出現 ( 陽性、 陰性 )
- 心エコー 検査日 ( 年 月 )
- 左室壁運動異常 ( 有、 無 ) (有の場合所見 : )  
左室拡張末期径 ( mm)、左室収縮末期径 ( mm)、中隔 ( mm)  
弁膜異常 ( 有、 無 ) (有の場合所見 : )  
その他の異常 ( 有、 無 ) (有の場合所見 : )
- 心臓 CT 検査日 ( 年 月 )
- 異常あり  異常なし (異常ありの場合所見 : )
- 心臓 MRI 検査日 ( 年 月 )
- 異常あり  異常なし (異常ありの場合所見 : )
- 冠動脈造影 検査日 ( 年 月 )
- 狭窄 ( 有、 無 )、有の場合の狭窄部位 ( )
- 左室造影 検査日 ( 年 月 )
- 異常あり  異常なし (異常ありの場合所見 : )
- 心筋生検 検査日 ( 年 月 )
- 異常あり  異常なし (異常ありの場合所見 : )

## 現在の治療

薬物治療 ( 有、 無 ) 有の場合、使用薬剤にチェックしてください。

- I 群抗不整脈剤 (種類 )
- $\beta$  受容体遮断剤   $\beta$  受容体刺激薬  気管支拡張剤
- ソタロール  アミオダロン
- ベラパミル  ジルチアゼム  他のカルシウム拮抗剤
- その他 ( )

## II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Shimizu W, Ackerman MJ</u>	Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds)	Electrical Diseases of the Heart (Second edition)	Springer	UK	2012	in press
<u>Shimizu W.</u>	Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death	Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds)	Electrical Diseases of the Heart (Second edition)	Springer	UK	2012	in press
<u>Shimizu W.</u>	Diagnostic evaluation of Long QT syndrome	Priori SG	Cardiac electrophysiology clinics	Elsevier	Philadelphia	2012	29-37
<u>Hayashi H, Horie M.</u>	Prognostic value of P wave for developing atrial fibrillation.	Jong-Il Choi	Atrial Fibrillation - Basic Research and Clinical Applications	INTECH	クロアチア	2011	189-198
<u>蒔田直昌</u>	不整脈とイオンチャンネル病	井上 博	別冊医学のあゆみ ここまで進んだ不整脈研究の最新動向	医歯薬出版株式会社	東京	2011	5-12
<u>堀江 稔</u>	QT短縮症候群	井上 博	別冊医学のあゆみ ここまで進んだ不整脈研究の最新動向	医歯薬出版株式会社	東京	2011	105-108
<u>堀江 稔</u>	15章 細胞内灌流法	岡田泰伸	最新パッチクランプ実験技術法	吉岡書店	京都	2011	145-152
<u>清水 渉</u>	5. 循環器系の疾患. 5.4 循環器疾患と遺伝子異常. 3) 遺伝性不整脈. (分担)	矢崎義雄 永井良三	朝倉『内科学』	朝倉書店	東京	2012	印刷中
<u>清水 渉</u>	Brugada症候群. 6. 循環器疾患 (分担)	山口 徹 北原光夫 福井次矢	不整脈診療のトラブルシューティング 『今日の治療指針』2012年版	医学書院	東京	2012	352-353



清水 渉	I-7. 無症状のBrugada型心電図: どうする!? (分担)	山下武志 高橋 淳 栗田隆志	不整脈診療の トラブルシュー ティング	南江堂	東京	2011	24-27
清水 渉	I-8. QT延長症候群・QT短縮症候群の診断はどうする!? (分担)	山下武志 高橋 淳 栗田隆志	不整脈診療の トラブルシュー ティング	南江堂	東京	2011	28-31
中村隆広、 住友直方	EBMに基づく小児不整脈治療	五十嵐隆	薬物療法とカテーテル治療、EBM小児疾患の治療2011-2012	中外医学社	東京	2011	112-119
阿部百合子、 住友直方	小児の不整脈について	奥村 謙	ガイドライン/ガイダンス 不整脈	日本医事新報社	東京	2011	87-93
阿部百合子、 住友直方	カテコラミン誘発性多形性心室頻拍	池田隆徳	ステップアップのための不整脈診療ガイドブック	MEDICAL VIEW社	東京	2011	328-334
松村昌治、 住友直方	小児の不整脈	山下武志	あなたも名医! ああ~どうする?! この不整脈	日本医事新報社	東京	2011	118-123
長嶋正實、 住友直方、 牛ノ濱大也、 前野泰樹		長嶋正實、 住友直方、 牛ノ濱大也、 前野泰樹	小児不整脈、 改訂第2版	診断と治療社	東京	2011	pp10-17, pp36-37, pp55-73, pp88-103, pp106-107, 111-116, pp117-143, pp14
阿部百合子、 住友直方	カテコラミン誘発性多形性心室頻拍と遺伝子異常	井上 博	Medical Topics Series不整脈2011	MEDICAL VIEW社	東京	2011	148-157
金丸 浩、 住友直方	就学・学校生活での注意事項	奥村 謙	ペースメーカ・ICD・CRT/CRT-D トラブルシューティングからメンタルケア	MEDICAL VIEW社	東京	2011	222-227
住友直方	WPW症候群	大関武彦、 古川 漸、 横田俊一郎、 水口 雅	今日の小児治療指針第15版	医学書院	東京	2011	502-503
蒔田直昌	不整脈と遺伝子異常	川名正敏、 北風政史、 小室一成、 室原豊明、 山崎力、 山下武志	循環器病学 基礎と臨床	西村書店	東京	2010	382-393

堀江 稔	心房細動	山口徹、北原光、福井次矢	今日の治療指針 私はこう治療している 2010年度版	医学書院	東京	2010	300-302
堀江 稔	ARB/ACE-IIによる心房細動抑止効果	山口徹、高本眞一、小室一成、佐地勉	Annual Review 循環器 2010	中外医学社	東京	2010	182-188
堀江 稔	脚ブロック	堀正二、永井良三	循環器疾患最新の治療2010 2011	南江堂	東京	2010	287-290
堀江 稔	QT延長症候群	小室一成	循環器疾患のサイエンス	南江堂	東京	2010	155-159
堀江 稔	QT延長症候群	金澤一郎、永井良三	II 疾患編 4 循環器疾患 今日の診断指針 第6版	南山堂	東京	2010	888-890
水澤有香、堀江 稔	QT短縮症候群における突然死	田邊晃久	心臓突然死を予知するための不整脈ノンインベイスブ検査	医学書院	東京	2010	36-43
清水 渉	Brugada症候群	堀 正二、永井良三	「循環器疾患最新の治療 2010-2011」	南江堂	東京	2010	323-326
清水 渉	QT延長症候群	永井良三	循環器研修ノート	診断と治療社	東京	2010	446-449
清水 渉	QT延長症候群	永井良三、山下武志	不整脈の薬物治療	中山書店	東京	2010	148-154
清水 渉、相庭武司、山田優子、岡村英典	先天性QT延長症候群におけるelectrical stormに対するCa拮抗薬の使いかた	有田眞、蒔田直昌、小野克重、平岡昌和	不整脈にCa拮抗薬とATPをどう使うか	ライフメディア イコム	東京	2010	95-106
清水 渉	不整脈薬物治療に関するガイドライン	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2010年版	医学書院	東京	2010	1721-1727
清水 渉	心室細動	川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志	循環器病学基礎と臨床	西村書店	東京	2010	564-581
清水 渉	QT延長症候群	村川裕二、山下武志	読める!使える!治せる! E PS	南江堂	東京	2010	331-339
清水 渉	QT短縮症候群	村川裕二、山下武志	読める!使える!治せる! E PS	南江堂	東京	2010	340-342

清水 渉	QT dynamics	田邊晃久	心臓突然死を 予知するた めの不整脈 ノンインベ イシブ検査	南江堂	東京	2010	166-176
------	-------------	------	--	-----	----	------	---------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimada T, Ohkubo K, Watanabe I, <u>Makita N.</u>	A novel 5' splice site mutation of SCN5A associated with Brugada syndrome resulting in multiple cryptic transcripts.	Int J Cardiol		in press	2012
<u>Watanabe H</u> , <u>Makita N</u> , Tanabe N, Watanabe T, Aizawa Y.	Electrocardiographic abnormalities and risk of complete atrioventricular block.	Int J Cardiol	155	462-464	2012
Delmar M, <u>Makita N.</u>	Cardiac Connexins, Mutations and Arrhythmias.	Curr Opin Cardiol		236-241	2012
<u>Watanabe H</u> , Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, <u>Makiyama T</u> , Nagao S, Yagiwara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, <u>Horie M</u> , Aizawa Y, <u>Shimizu W</u> , <u>Makita N.</u>	Response to Letter Regarding Article, "Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization".	Circ: Arrhythm Electrophys	5	e60-e61	2012
<u>Makita N.</u>	Phenotypic overlap of lethal arrhythmias associated with cardiac sodium mutations. Individual-specific or mutation-specific?	Genes and Cardiovascular Function		185-196	2012
Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, <u>Horie M</u> , Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Aizawa Y, Fukuda, Joo K, Haissaguerre M.	Dynamicity of the J wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J wave.	Journal of American College of Cardiology		in press	

<u>Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, Shimizu W, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M.</u>	A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I.	Circ Arrhythm Electrophysiol	5	163-172	2012
Kuramoto Y, Furukawa Y, Yamada T, Okuyama Y, <u>Horie M</u> , Fukunami M.	Andersen-Tawil Syndrome Associated With Aborted Sudden Cardiac Death: Atrial Pacing Was Effective for Ventricular Arrhythmias.	AJMS		in press	
Okayasu H, Ozeki Y, Fujii K, Takano Y, Saeki Y, Hori H, <u>Horie M</u> , Higuchi T, Kunugi H, Shimoda K.	Pharmacotherapeutic determinants for QTc interval prolongation in Japanese patients with mood disorder.	Pharmacopsychiatry		in press	
Hattori T, <u>Makiyama T</u> , Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, Yokode M, Kita T, <u>Horie M</u> , Kimura T.	A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.	Cardiovascular Research	934	666-673	2012
Wu J, Ding WG, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	Regulatory mechanisms underlying the modulation of GIRK1/GIRK4 heteromeric channels by P2Y receptors.	Pflugers Archiv	463(4)	625-633	2012
Yamazaki M, Honjo H, Ashihara T, Harada M, Sakuma I, Nakazawa K, Trayanova N, <u>Horie M</u> , Kalifa J, Jalife J, Kamiya K, Kodama I.	Regional cooling facilitates termination of spiral-wave reentry through unpinning of rotors in rabbit hearts.	Heart Rhythm	9	107-114	2012
Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, <u>Horie M</u> , Aonuma K.	Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation.	Circulation Arrhythmia and Electrophysiology	5	e14-e17	2012
Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, <u>Shimizu W</u> , <u>Sumitomo N</u> .	A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report.	Heart Vessels		in press	2012